

بررسی بروز، شدت ریفلاکس و آزردهگی پاراناشیم کلیه در خواهران و برادران کودکان مبتلا به عفونت دستگاه ادراری همراه با ریفلاکس

دکتر نعمت اله عطائی*، فوق تخصص کلیه کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر فاطمه سیاری فرد، دستیار کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر عباس مدنی، فوق تخصص کلیه کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سید طاهر اصفهانی، فوق تخصص کلیه کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر عبدالمحمد کجیاف زاده، فوق تخصص اورولوژی کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

هدف: بروز ریفلاکس وزیکواورترال در جمعیت عمومی کمتر از ۱٪ گزارش شده اما این میزان در ریفلاکس فامیلیال بالا بوده و شیوع آنرا در مطالعات مختلف بین ۴/۷٪ تا ۵۱٪ ذکر شده است. افزایش ریسک پیلونفریت و آسیب پاراناشیم کلیه در دراز مدت از جمله عوارض این آنومالی در کودکان می‌باشد. این مطالعه به منظور بررسی شیوع، شدت ریفلاکس فامیلیال و میزان درگیری کلیه در خواهران و برادران (Siblings) کودکان مبتلا به ریفلاکس انجام گردید.

روش مطالعه: در این بررسی ۹۵ خواهر و برادر، ۸۰ بیمار (index) مبتلا به عفونت ادراری و ریفلاکس وزیکواورترال از فروردین ۱۳۷۳ لغایت شهریور ۱۳۸۳ به کمک رادیونوکلئید سیستمیستوگرام از نظر ریفلاکس احتمالی مورد بررسی قرار گرفتند. برای همه خواهران و برادران تحت سونوگرافی جهت شناسایی آنومالی همراه و اسکن DMSA از نظر آگاهی از وضعیت پاراناشیم کلیه انجام شد.

یافته‌ها: افراد مورد مطالعه ۹۵ نفر شامل ۳۷ پسر و ۵۸ دختر بودند میانگین سنی آنان ۶۵ ماه (۳ ماه تا ۱۳ سال) بود. در ۳۴ خواهر و برادر (۳۵/۸٪)، یافته‌ها از نظر ریفلاکس وزیکواورترال مثبت بود. از ۴۶ واحد کلیه مبتلا به ریفلاکس یافته‌ها در ۲۲ واحد در حد خفیف، ۱۳ واحد در حد متوسط و در ۱۱ واحد در حد شدید بود. در ۱۲ کودک (۳۵/۳٪) سونوگرافی غیر طبیعی گزارش گردید. بیماران در دو گروه سنی صفر تا ۶ سال و بالاتر از ۶ سال مورد بررسی قرار گرفتند. علیرغم بالا بودن میزان ریفلاکس در گروه زیر ۶ سال، میزان بروز ریفلاکس در دو گروه مذکور از نظر آماری معنی دار نبود.

نتیجه‌گیری: شیوع ریفلاکس فامیلیال در خواهران و برادران کودکان مبتلا به ریفلاکس شناخته شده بالا می‌باشد. هرچند درجه ریفلاکس در بیشتر خواهران و برادران در حد خفیف می‌باشد. با توجه به شیوع بالای اسکار کلیه در خواهران و برادران بدون علامت حتی در حضور سونوگرافی طبیعی بررسی‌های بیشتر برای شناسایی ریفلاکس احتمالی توصیه می‌شود.

*مسئول مقاله، آدرس:

تهران، خیابان دکتر قریب، مرکز طبی کودکان، بخش کلیه.

E-mail: atainem@tums.ac.ir

واژه های کلیدی: عفونت ادراری، ریفلاکس ادراری، رادیو نوکلئید سیستمیستوگرافی،

سونوگرافی، اسکار کلیه

مقدمه

بررسی شیوع و شدت ریفلکس در خواهران و برادران (siblings) کودکان مبتلا به عفونت ادراری همراه با ریفلکس در دو گروه سنی صفر تا ۶ سال و بالاتر از آن انجام گردید.

روش مطالعه

در این مطالعه توصیفی مشخصات کلیه بیماران مبتلا به عفونت ادراری و ریفلکس که از فروردین سال ۱۳۷۳ تا شهریور سال ۱۳۸۳ به صورت سرپایی به درمانگاه کلیه مرکز طبی کودکان تهران مراجعه و یا در این بیمارستان بستری شده بودند جمع آوری و سپس خواهران و یا برادران آنها در صورت منفی بودن کشت ادرار، در دو گروه سنی صفر تا ۶ سال و بالاتر از آن بوسیله رادیو نوکلئاید سیستمیستوگرافی از نظر وجود ریفلکس و نیز سونوگرافی از نظر آنومالی‌های احتمالی همراه مورد بررسی قرار گرفتند.

خواهران و برادران دارای آنومالی‌های ساختمانی مثل مثانه نوروژنیک، دریچه پیشابراه خلفی، یورتوسل و سایر آنومالی‌های مادرزادی از مطالعه حذف شدند. پس از موافقت کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران و قبل از شروع تحقیق با توضیح هدف مطالعه برای والدین و بیان خطرات بالقوه و مزیت‌های انجام سیستمیستوگرافی از نظر تشخیص زود هنگام برگشت ادراری در دیگر فرزندان آنها با توجه به شیوع نسبتاً بالای این آنومالی در خواهران و برادران کودکان مبتلا به ریفلکس که در برخی مطالعات تا ۵۱٪ گزارش گردیده [۱۹] و ذکر اهمیت اقدام درمانی بموقع قبل از ابتلاء کودک به عفونت دستگاه ادراری و دیگر عوارض احتمالی، رضایت آنان جهت ورود فرزندانشان به مطالعه اخذ گردید. در نهایت ۹۵ خواهر و برادر مربوط به ۸۰ کودک مبتلا به ریفلکس مورد بررسی قرار گرفتند.

از آمار توصیفی و تست‌های تحلیلی Pearson، Chi-square و Fisher's Exact test جهت تفسیر نتایج استفاده شد. از نظر آماری ($p < 0.05$) معنی‌دار تلقی گردید. جهت تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۱ استفاده شد.

ریفلکس وزیکوورترال (Vesicoureteral reflux) اولیه یک پدیده ناشی از اختلال آناتومیک اولیه در تکامل محل اتصال حالب به مثانه می‌باشد. این آنومالی در ردیف شایعترین ناهنجاری ارثی در سیستم ادراری قرار داشته و بنظر می‌رسد انتقال آن بصورت اتوزوم غالب یا پلی‌ژنیک باشد [۱، ۲، ۳، ۴]. بروز ریفلکس ادراری در خواهران و برادران بیماران مبتلا به ریفلکس در مطالعات مختلف را بین ۴/۷ تا ۵۱ درصد ذکر نموده‌اند که با توجه به شیوع آن در جمعیت عمومی (حدود ۱٪)، این میزان رقم قابل ملاحظه‌ای را تشکیل می‌دهد [۵، ۶، ۷].

یکی از عوارض مهم برگشت ادراری در طولانی مدت به‌ویژه در بیماران بدون علامت، پیدایش برخی تغییرات غیر قابل برگشت در پارانشیم کلیه می‌باشد (ریفلکس نفروپاتی) که ۵ تا ۴۰ درصد موارد نارسایی پیشرفته کلیه در کودکان را تشکیل می‌دهد. سی تا ۵۵ درصد کودکان در زمان تشخیص ریفلکس، دچار اسکاردر پارانشیم کلیه می‌باشند [۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶]. در مطالعات مختلف میزان شیوع اسکار کلیه در خواهران و برادران کودکان مبتلا به ریفلکس ۳ تا ۳۸٪ گزارش شده که در نیمی از مبتلایان سابقه عفونت ادراری (Urinary Tract Infection) منفی بود [۶، ۷، ۸، ۹، ۱۰]. شیوع ریفلکس وزیکوورترال اولیه در وابستگان درجه اول در مطالعات مختلف ۳۰ تا ۵۰ برابر بیش از جمعیت عمومی گزارش شده است [۱۱، ۱۲، ۱۳].

برخی محققین پیشنهاد نموده‌اند که تصمیم‌گیری برای انجام سیستمیستوگرافی باید با در نظر گرفتن سن بیمار انجام شود و توصیه نموده‌اند که در خواهران و برادران بالاتر از ۵ سال و دارای سونوگرافی طبیعی و فاقد سابقه عفونت ادراری از این روش تشخیصی استفاده نشود [۱۴]. از طرف دیگر وجود آنورمالیتی در اندازه کلیه یا پیدایش تغییرات در رشد آن در سونوگرافی، ملاک انجام سیستمیستوگرافی ذکر شده است. به‌هرحال گزارش بیشتر محققین دلالت بر پائین بودن قابل ملاحظه میزان ریفلکس در خواهران و برادران بالاتر از ۵ تا ۷ سال دارد [۱۱، ۱۵]. با توجه به موارد فوق این مطالعه به منظور

نتایج

حسب تعداد بیماران و واحد کلیه در جدول ۱ نشان داده شده است. در سونوگرافی از سیستم ادراری خواهران و برادران کودکان مبتلا به ریفلکس، یافته‌ها در ۲۲ مورد نرمل و در ۱۲ کودک (۳/۳۵٪) به نفع گرفتاری کلیه‌ها بود.

بین میزان بروز ریفلکس در دو گروه سنی زیر ۶ سال و بالاتر از آن اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ($p=0/19$) ولی رابطه بین جنس مونث و میزان بروز ریفلکس از نظر آماری معنی‌دار گزارش گردید ($p=0/026$).

ریفلکس بین ۲ ماه تا ۸۴ ماه (میانگین ۳۰ ماه) مورد ارزیابی قرار گرفت. هفت مورد (۵/۲۰٪) اندیکاسیون جراحی آنتی ریفلکس (ureteral reimplantation) پیدا کردند (سه دختر و یک پسر به دلیل ریفلکس با درجه بالا و اسکار شدید کلیه، سه دختر به دلیل عود عفونت ادراری و پیدایش اسکار در پارانشیم کلیه). در ۵ مورد (۷/۱۴٪) ریفلکس به روش آندوسکوپیک اصلاح گردید. برگشت ادراری در ۵ مورد (۷/۱۴٪) بصورت خودبخود برطرف شد و در ۴ مورد (۷/۱۱٪) شدت آن کاهش یافت. تا زمان گزارش، ۱۳ بیمار (۲/۳۸٪) روی آنتی‌بیوتیک بصورت پروفیلاکسی جهت برطرف شدن خودبخودی ریفلکس قرار دارند.

از کل خواهران و برادران مبتلا به ریفلکس ۱۱ مورد تحت مطالعات یورودینامیک قرار گرفتند که در همه آنها یافته‌ها به نفع وجود اختلال در فونکسیون مثانه (voiding dysfunction) بود (یک پسر و ۱۰ دختر).

از ۸۰ بیمار (index) مورد بررسی ۱۴ مورد (۵/۱۷٪) پسر و ۶۶ مورد (۵/۸۲٪) دختر بودند که در محدوده سنی ۱ ماه تا ۱۵ سال (میانگین سنی ۴ سال و ۳ ماه) قرار داشتند. ۳۸ بیمار (۵/۴۷٪) مبتلا به ریفلکس وزیکویورتال یک طرفه و ۴۲ بیمار (۵/۵۲٪) مبتلا به ریفلکس دو طرفه بودند. از ۸۰ بیمار مورد مطالعه در مجموع ۹۵ خواهر و برادر (در ۶۶ خانواده یک خواهر و برادر، در ۱۳ خانواده دو خواهر و برادر و در یک خانواده سه خواهر و برادر) مورد ارزیابی قرار گرفتند. از این تعداد ۳۷ مورد پسر (۹/۳۸٪) و ۵۸ مورد (۱۱/۶۱٪) دختر بودند که سن آنها در محدوده‌ای بین ۳ ماه تا ۱۳ سال (میانگین سنی ۵ سال و ۵ ماه) قرار داشت.

از کل ۹۵ خواهر و برادر مورد مطالعه، سن ۶۰ کودک (۲/۶۳٪) در محدوده‌ای بین صفر تا شش سال و ۳۵ مورد باقیمانده بالاتر از شش سال بود. یافته‌ها در سیتوگرافی در ۳۴ خواهر و برادر (۵/۳۸٪) به نفع وجود ریفلکس بود (۵/۲۳٪ پسر و ۵/۷۶٪ دختر). از این تعداد به ترتیب ۲۶ و ۸ کودک در محدوده سنی صفر تا ۶ سال و بالاتر از ۶ سال قرار داشتند.

ابتداءً به عفونت دستگاه ادراری در سابقه ۱۲ مورد از این کودکان (۳/۳۵٪) مثبت گزارش گردید. درجه ریفلکس بر حسب تعداد کلیه‌ها و تعداد بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت. در بررسی درجه ریفلکس بر حسب تعداد کلیه‌ها، یافته‌ها در ۴۶ واحد از مجموع ۱۹۰ کلیه مورد بررسی به نفع وجود ریفلکس بود. درجه ریفلکس بر

جدول ۱- میزان فراوانی (٪) ریفلکس در ۳۴ خواهر و برادر بر حسب درجه ریفلکس

درجه ریفلکس	یک طرفه (تعداد)	دو طرفه (تعداد)	جمع بیماران (درصد)	جمع واحدهای کلیه
خفیف (I, II)	۱۳	۳	۱۶ (۴۷٪)	۱۹ (۴۱/۳٪)
متوسط (III)	۷	۳	۱۰ (۲۹/۴٪)	۱۳ (۲۸/۳٪)
شدید (IV, V)	۲	۶	۸ (۲۳/۵٪)	۱۴ (۳۰/۴٪)
جمع	۲۲	۱۲	۳۴ (۱۰۰٪)	۴۶ (۱۰۰٪)

بحث

محققین دلالت بر پائین بودن قابل ملاحظه میزان ریفلاکس در خواهران و برادران بالاتر از ۵ تا ۷ سال دارد [۱۱، ۲۶]. در این مطالعه ۲۳/۵٪ از خواهران و برادران مبتلا به برگشت ادراری در محدوده سنی بالاتر از ۶ سال قرار داشتند. هرچند میزان شیوع ریفلاکس در کودکان زیر ۶ سال مشابه یافته‌های بدست آمده در مطالعات دیگر بود [۱۸، ۲۶، ۲۷] با این حال ریفلاکس در خواهران و برادران بزرگتر از ۶ سال نسبت به برخی گزارشهای ارائه شده از بروز بلائی بر خوردار بود [۲۷]. مطالعه ما با نتایج مطالعه Noe [۱۵] که سن ۲۸٪ از خواهران و برادران مبتلا به برگشت ادراری را بالاتر از ۶ سال گزارش کرده مشابهت بیشتری دارد.

در این پژوهش درجه ریفلاکس در ۱۶ مورد در حد خفیف، ۱۰ مورد در حد متوسط و در ۸ مورد در حد شدید گزارش گردید. این آمار با نتایج ارائه شده توسط سایر محققین همخوانی دارد [۲۷، ۲۸]. نتایج بدست آمده از برخی مطالعات بیانگر پائین بودن قابل توجه میزان آزردهی کلیه، موارد نفرکتومی، دیالیز و نارسائی کلیه در خواهران و برادران غربال شده می‌باشد [۲۸].

ریفلاکس ادراری اغلب در دختران اتفاق می افتد در جمعیت مورد مطالعه ما نیز بین جنس مؤنث و میزان شیوع ریفلاکس رابطه معنی داری مشاهده شد. در تحقیق Chand و همکاران [۲۹] نیز همانند پژوهش حاضر رابطه معنی داری بین جنس مؤنث و بالا بودن میزان ریفلاکس گزارش گردید.

در برخی بیماران بروز ریفلاکس مربوط به کوتاه بودن سگمان زیر مخاطی حالب ذکر شده است [۳۰]. با این حال دیده شدن ریفلاکس در برخی از دخترانی که در محدوده سنی بالاتر از ۶ سال قرار دارند، بنظر می‌رسد ثانویه به اختلال فونکسیون مثانه باشد [۳۱].

انجام همزمان مطالعات یورودینامیک و سیستوگرافی یا سایر ارزیابی‌های تصویری مانند سیستو سونوگرافی یا رادیونکلئید سیستوگرافی در مشخص نمودن رابطه بین فشار داخل مثانه و ریفلاکس در این گروه سنی از بیماران کمک کننده می‌باشد [۳۲، ۳۳]. نکته‌ای که در Siblings بدون علامت بدون پاسخ باقی مانده، این است که آیا

در این مطالعه بروز فامیلی ریفلاکس اولیه در ۹۵ خواهران و برادران بیماران مبتلا به ریفلاکس مورد بررسی قرار گرفت که ۳۴ مورد (۳۵/۸٪) یافته‌ها در سیستوگرافی به نفع وجود ریفلاکس بود. در مطالعات مختلف نتایج نشان دهنده شیوع بالای ریفلاکس (۴/۷-۵۱٪) در خواهران و برادران کودکان مبتلا به برگشت ادراری نسبت به جمعیت عمومی (۱٪) می‌باشد [۵، ۶، ۷، ۸، ۱۴، ۱۶، ۱۷]. در پژوهش حاضر شیوع ریفلاکس در خواهران و برادران ۳۸/۵٪ بود که این یافته‌ها با نتایج بدست آمده با مطالعات دیگر همخوانی دارد [۱۴، ۱۶].

تشخیص و درمان زود هنگام ریفلاکس با هدف پیشگیری از آسیب پارانشیم کلیه نکته قابل تاملی است که فواید آن در مطالعات مختلف روشن شده است [۸، ۱۸، ۱۹]. امروزه در ریفلاکس ادراری بیشتر تأکید بر تشخیص زود هنگام بجای درمان می‌باشد [۲۰].

انجام غربالگری از نظر ریفلاکس در گروههای در معرض خطر همانند کودکان مبتلا به عفونت ادراری [۱، ۳] بستگان درجه اول کودکان مبتلا به برگشت ادراری [۸، ۱۴] فرزندان والدین مبتلا به ریفلاکس [۲۰] دختران سنین دبستان و مبتلا به باکتریوری بدون علامت [۲۱] شیرخواران دارای سابقه هیدرونفروز در دوره پره ناتال [۴، ۲۲] بیماران مبتلا به کلیه دیسپلاستیک مولتی سیستیک [۲۳]، خواهران و برادران حاصل از حاملگی چند قلوبی [۸، ۲۴] از جمله موارد پیشنهاد شده برای شناسائی زود هنگام برگشت ادراری می‌باشد.

بروز ریفلاکس در این مطالعه بالاتر از موارد گزارش شده در مطالعات دیگر بود [۱۴، ۱۹، ۲۵]. برخی پیشنهاد نموده‌اند که تصمیم‌گیری برای انجام سیستوگرافی باید با در نظر گرفتن سن بیمار انجام شود و توصیه نموده‌اند که در خواهران و برادران بالاتر از ۵ سال و دارای سونوگرافی طبیعی و فاقد سابقه عفونت ادراری سیستوگرافی انجام نشود [۱۴]. از طرف دیگر وجود آنورمالیتی در اندازه کلیه یا پیدایش تغییرات در رشد آن در سونوگرافی را ملاک انجام سیستوگرافی قلمداد نموده‌اند. به‌هرحال گزارش بیشتر

نتیجه‌گیری

یافته‌های بدست آمده از این تحقیق نشان دهنده شیوع بالای آن در خواهران و برادران کودکان مبتلا به ریفلاکس علیرغم خفیف بودن درجه ریفلاکس در آنان می‌باشد. پیشنهاد می‌شود همه خواهران و برادران حتی در صورت عدم سابقه عفونت ادراری از نظر ریفلاکس احتمالی تحت غربالگری قرار گیرند. این مطالعه نشان می‌دهد که سونوگرافی طبیعی در سنین بالاتر از ۶ سال برای بررسی ریفلاکس کافی نیست. همچنین با توجه به شیوع بالای ریفلاکس در خواهران و برادران بدون علامت توصیه می‌شود همه خواهران و برادران کودکان مبتلا به ریفلاکس با استفاده از رادیونوکلئید سیستوگرام مورد بررسی قرار گیرند.

اگرچه با بررسی خواهران و برادران در سنین پائین‌تر می‌توان میزان قابل توجهی از ریفلاکس اولیه را در این گروه از کودکان شناسائی نمود، توصیه می‌شود به دلیل بالا بودن میزان احتمالی ریفلاکس حتی در خواهران و برادران بالاتر از ۶ سال، این گروه از کودکان نیز از نظر وجود این آنومالی به کمک ایزوتوپ سیستوگرام مورد بررسی قرار گیرند.

اسکاربوجود آمده در کلیه ناشی از هیپوپلازی یا دیسپلازی مادرزادی می‌باشد [۳۴] یا ثانویه به ریفلاکس ناشی از افزایش فشار داخل مثانه است [۳۳]؟ نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌کند که همه خواهران و برادران بالاتر از ۶ سال و حتی فاقد سابقه UTI از نظر ریفلاکس احتمالی تحت غربالگری قرار بگیرند. این یافته‌ها مشابه نتایج بدست آمده در مطالعه قبلی ما و تحقیقات دیگران بود [۱۴، ۱۵] و این نتایج نشان دهنده اهمیت غربالگری زود هنگام در خواهران و برادران کودکان مبتلا به ریفلاکس از نظر تشخیص و اقدام درمانی به موقع قبل از پیدایش اسکار در این گروه از کودکان می‌باشد.

نتایج بدست آمده از برخی مطالعات بیانگر پائین بودن قابل توجه میزان آزردهی کلیه، موارد نفرکتومی، دیالیز و نارسائی کلیه در خواهران و برادران غربال شده می‌باشد [۲۸].

یافته‌های سونوگرافی غیر طبیعی در حدود یک‌سوم خواهران و برادران دارای ریفلاکس نشان می‌دهد که سونوگرافی نمی‌تواند یک مطالعه تصویری مطمئن برای تشخیص اسکار در پارانشیم کلیه باشد که این یافته با مطالعات دیگر می‌باشد [۲۸، ۳۵].

Incidence and severity of vesicoureteral reflux in siblings of children with known reflux

N Ataei * MD, Assoc Prof, Tehran University of Medical Sciences

F Sayari-Fard MD, Pediatrics resident, Tehran University of Medical Sciences

A Madani MD, Assoc Prof, Tehran University of Medical Sciences

ST Esfahani MD, Assoc Prof, Tehran University of Medical Sciences

A Kejbafzadeh, Assoc Prof, Tehran University of Medical Sciences

Abstracts

Background: The incidence of primary vesicoureteral reflux (VUR) is less than 1% in the general normal population, but it is high in siblings of children with VUR, with a reported incidence of 4.7-51%. VUR represents one of the most significant risk factors for acute pyelonephritis in children and carries long-term renal parenchymal damage. The purpose of this study was to detect the age-related incidence, and severity of reflux, in siblings of children with reflux.

Methods: Out of 80 index patients with VUR, 95 siblings were evaluated with direct voiding cystography from 1994 to 2004. All siblings underwent renal ultrasonography (US) for size, shape, parenchymal echogenicity, corticomedullary differentiation, irregularity of the kidney outlining, and parenchymal reduction.

Findings: Out of 95 siblings, 34 had VUR, representing an incidence of 35.8%. The mean age at study entry of the 37 boys and 58 girls was 65 months (range 3 months to 13 years). Reflux was unilateral in 22 siblings and bilateral in 12. Of the 34 refluxing siblings (46 refluxing ureters), 12 (35.3%) had history of symptomatic urinary tract infection (UTI). Of the 46 refluxing units 22 were mild, 13 moderate, and 11 were severe.

Conclusion: Reflux is low in the majority of siblings. This study confirms a significant overall incidence of VUR (35.8%) in the siblings of patients with known reflux. Additionally, our review suggests that all siblings over 6 years should undergo a screening for VUR because of the high likelihood of identifying reflux in this population, even in the absence of urinary tract infection.

Key words: Vesicoureteral reflux, Sibling reflux, Renal scarring, Children, cystography

* Correspondence author,
Address: Children's Medical
Center, Dr Ghrib St, Tehran,
IR Iran.
E-mail: atainem@tums.ac.ir

REFERENCES:

1. Elder JS. Urologic disorders in infants and children In: Behraman RE, Kliegman RM. Nelson Textbook of Pediatric. 17th ed. Philadelphia, Saunders. 2004 Pp:1790-4.
2. Kramer SA. Vesicoureteral reflux. In: Kelalis PP, King LR, Belman AB. Clinical Pediatric Urology. 3rd ed. Philadelphia, Saunders. 1992 Pp:441-99.

3. Rushton HG. Vesicoureteral reflux and scarring. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. 2004 Pp:1027-48.
4. Nguyen HT, Bauer SB, Peters CA, et al. 99^m- Technetium Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy abnormalities in infant with sterile high grade vesicoureteral reflux. *Urol* 2000; 164:1674-8.
5. Van den Abbeele AD, Treves ST, Lebwits RL, et al. Vesicoureteral reflux in asymptomatic siblings of patients with known reflux: radionuclide cystography. *Pediatr* 1987;79:147-53.
6. Puri P, Cascio S, Lakshmans G, et al. Urinary tract infection and renal damage in sibling vesicoureteral reflux. *J Urol*. 1998;160:1028-30.
7. Boninin F, Lottman M. Scintigraphic screening for renal damage in sibilings of children with symptomatic primary vesicoureteral reflux. *BJU International*. 2001;87:463-6.
8. Hollowell JG, Greenfield SP. Screening sibling for vesicoureterol reflux. *J Urol*. 2002;68:2138-41.
9. Houle AM, Cheikhelard A, Barrieras D, et al. Impact of early screening for reflux in sibling on the detection of renal damage. *BJU international*. 2004 ;94:123-5.
10. Buonomo C, Treves ST, Jones B, et al. Silent renal damage in symptom free siblings with vesicoureteral reflux: assessment with technetium Tc 99 dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Pediatr*. 1993;122:721-3.
11. Devriendt K, Groenen P, Van Esch H, et al. Vesico-ureteral reflux: a genetic condition? *Eur J Pediatr*. 1998;157:265-71
12. Eccles MR, Jacobs GH. The genetics of primary vesico-ureteric reflux. *Ann Acad Med Singapore*. 2000; 29:337-45.
13. Eke FU, Eke NN. Renal disorders in children: a Nigerian study. *Pediatr Nephrol*. 1994;8:383-6.
14. Noe HN. The long- term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 1992;148:1739-42.
15. Jacobson SH, Hansson S, Jakobsson B. Vesico-ureteric reflux: occurrence and long-term risks. *Acta Pediatr Suppl*. 1999;88:22.
16. Ataei N, Madani A, Esfahani ST, et al. Screening for vesicoureteral reflux and renal scars in siblings of children with known reflux. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:1127-31.
17. Cascio S, Yoneda A, Chertin B, et al. Renal parenchymal damage in sibling vesicouretric reflux. *Acta Paediatr*. 2003; 92:17-20.
18. Connolly LP, Treves ST, Zurakowski D, et al. Natural history of vesicoureteral reflux in siblings. *J Urol*. 1996;156:1805-7.
19. Parekh DJ, Pope JC IV, Adam SMC, et al. Outcome of sibling vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2002; 167:283-4.
20. Noe HN, Wyatt RJ, Peeden JN Jr, et al. The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol*. 1992;148:1869-71.
21. Cardiff – Oxford Bacteriuria Study Group. Sequelae of covert bacteriuria in schoolgirls. *Lancet* 1978; 1: 889-893
22. Zerlin JM, Ritchey ML, Chang ACH. Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology*. 1993;187:157-60.
23. Flack CE, Bellinger MF. The multicystic dysplastic kidney and contralateral vesic oureteric reflux: protection of the solitary kidney. *J Urol*. 1993;150: 1873-4.
24. Kaefer M, Curran M, Treves ST, et al. Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation birth. *Pediatr*. 2000;105:800-4.
25. Caione P, Ciofetta G, Collura G, et al. Renal damage in vesicoureteric reflux. *BJU international*. 2004;93:591-5.

26. Connolly LP, Treves ST, Connolly SA, et al. Vesicoureteral reflux in children: incidence and severity in siblings. *J Urol.* 1997;157:2287-90.
27. Kuczynska R, Czerwionka-Szaflarska M. Incidence of vesicoureteral reflux in siblings of children with reflux: our own observation. *Med Sci Monit.* 2001;7:116-20.
28. Noe NH. The current status of screening for vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol.* 1995;9:638-41.
29. Chand DH, Rhoades T, Poe SA, et al. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol.* 2003;170:1548-50.
30. McGovern JH, Marshal VF, Panquin AJ. Vesicoureteral regurgitation in children. *J Urol.* 1960;83:122-49.
31. Noe HN. The relationship of sibling reflux to index patient dysfunctional voiding. *J Urol.* 1988;140:119-20.
32. Kenda RB, Novljan G, Kenig A, et al. Echo-enhanced ultrasound voiding cystography in children: a new approach. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:297-300.
33. Piaggio G, Innocenti MLD, Toma P, et al. Cystosonography and voiding cystourethrography in the diagnosis of vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:18-22.
34. Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology in infants and young children. *Urol Res.* 1975;3:111-3.
35. Blane CE, DiPietro MA, Zerlin JM, et al. Renal sonography is not a reliable screening examination for vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1993;150:752-5.